



TITLE:

Sulfamethylthiazoleと Methenamine Mandelate合剤の尿 路感染症への応用

AUTHOR(S):

石津, 俊; 古川, 元明; 町田, 豊平; 長谷川, 末三; 山本,
邦一

CITATION:

石津, 俊 ...[et al]. SulfamethylthiazoleとMethenamine Mandelate合剤の尿路感染症への応用. 泌尿器科紀要 1964, 10(11): 829-836

ISSUE DATE:

1964-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112629>

RIGHT:

Sulfamethylthiazole と Methenamine Mandelate 合剤の尿路感染症への応用

東邦大学医学部皮膚泌尿器科教室（主任 石津 俊教授）

石 津 俊
古 川 元 明
町 田 豊 平
長 谷 川 末 三
山 本 邦 一

USE OF A COMBINED DRUG OF SULFAMETHYLTHIA- DIAZOLE AND METHENAMINE MANDELATE FOR TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION

Shun ISHIZU, Motoaki FURUKAWA, Toyohi MACHIDA,
Suezo HASEGAWA and Kuniichi YAMAMOTO

*From the Department of Dermato-Urology, School of Medicine Toho University
(Director : Prof. S. Ishizu)*

In vitro tests for antibacterial effect and clinical usefulness for treatment of urinary tract infection were examined on the combined drug of sulfamethizol and methenamine mandelate. The drug is composed of sulfamethizol which is an excellent sulfa drug for urinary tract infection and methenamine mandelate which is anti-inflammatory and antibacterial compound for urinary tract. The drug demonstrated multiplicative effects against *Proteus vulgaris* on anti-bacterial test in vitro.

The results of clinical use of the drug in a total of 40 cases showed 96 % of effective cure rate for acute urinary tract infection and 33 % of effectiveness for complicated chronic urinary tract infection. As the side effects, mild gastrointestinal distress was seen in only 2 patients.

It is proved that the drug gives an excellent effectiveness for treatment of urinary tract infection and a safe result even at prolonged use.

は し が き

尿路感染症に対する治療法は、最近の新しい
抗生剤使用によつてかなり満足すべき効果が期
待し得るようになったが、その反面、抗生剤に
よる副作用や、病原菌の薬剤耐性獲得或は菌交
代現象が大きな問題となつてきている。従来か
らいわれているように尿路感染症に対する治療
薬としては、有効薬剤が腎を通じてよく排泄さ
れること、薬剤の副作用がなく且つ起炎菌が薬

剤に対して耐性獲得をしにくいことなどの条件
が必要とされている。

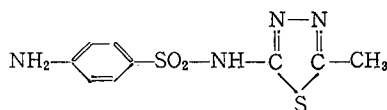
このため最近ではサルファ剤系薬剤の再検討
が行われたり、又かつて尿路静菌剤として使用
されたマンデル酸が再び注目をあびるようにな
つた。

今回我々は中外製薬の好意により、Sulfame-
thiazole と Methenamine mandelate の新し
い合剤薬 (1 Tab=Sulfamethizole 125 mg+

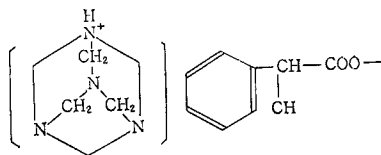
Methenamine mandelate 125 mg) の提供を受け、その合剤の試験管内抗菌作用の実験を行うと同時に各種尿路感染症に使用する機会を得たのでここにその成績の概要を報告する。

Sulfamethizole と Methenamine Mandelate の合剤について

本剤は Sulfamethizole (N. N. R.)—化学名: 2-sulfanilamide-5-methyl-1, 3, 4-thiadiazole と Methenamin mandelate (日本薬局方)—の各 125mg 含有の薬剤である。それぞれの構造式は下記に示す如くで、薬理的にこの 2 剤は結合体としての合剤に適している。尚 Methenamine mandelate はマンデル酸とヘキサミンとの等分子結合体である。



化学名 2-Sulfanilamide-5-methyl-1, 3, 4-thiadiazol



化学名 Methenamine Mandelate

Sulfamethizoleは尿路感染症に対する新しいSulfa剤として臨床的に頻用されている薬剤であり、既に細菌学的、臨床的諸成績も十分に検討されている。Sulfamethizoleの抗菌剤としての特長を挙げると、(1)吸収及び排泄が迅速で、尿中に広範のpHに溶解する、(2)醋化率が僅少で抗菌価が優れている、(3)副作用が殆んど認められない等の点である。

Methenamine mandelateは前述の如くマンデル酸とヘキサミンとの結合体で、この両剤共に尿路炎症治療剤として使用されている薬剤である。マンデル酸は尿路感染症の治療に際し、ストレプトマイシンやサルファ剤にみられる耐性菌の出現がみられず、細菌性尿路疾患に有効であるとされており、又ヘキサミンが酸性尿中においてホルムアルデヒドを分離し殺菌の効果を現わすこともよく知られている。従つてマンデル酸＋ヘキサミンの合剤は薬理的にいつでも合理的な考え方であり、尿路感染に対して耐性菌の発現をみない殺菌的な薬剤として特長を有することが考えられる。

以上の如く各々の薬剤の性質及び感染症に対する特

長は既に判明しているわけであるが、本剤の問題点はこの合剤の尿路感染症に対する効果が、各々単独薬剤の加算的なものに過ぎないか、或は相乗作用を示すものであるかの点である。

Sulfamethizole と Methenamine Mandelate 合剤の抗菌力の検討

Sulfamethizole と Methenamine mandelate 合剤(以下CG-B4Bと略す)の抗菌力については、本剤服用後の時間毎の排泄尿抗菌作用を調査して一つの指標とした。これはMethenamine mandelateが生体内で一部分解してホルマリンを放出し殺菌作用及び抗菌作用を現すので、単に薬剤の尿中排泄量を測定しても実際の薬効の評価にならないこと、Sulfamethizoleの尿中排泄量を定量しても合剤としての併用効果は確定しないこと、などの理由から尿の抗菌作用を求めたものである。

I. 実験方法

被検者としては健康な成人男子5名を対象として臨床実験を行なつた。

- 1) Sulfamethizole 0.5g 内服時
- 2) Methenamine mandelate 0.5g 内服時
- 3) CG-B4B の 1.0g 内服時

の排泄尿抗菌作用を検討する目的で、排尿直後の被検者に試薬品を服用せしめ、1, 2, 4, 6, 8, 12時間後に採尿、夫々の尿について抗菌作用を調べた。尚薬剤の服用はすべて2日間以内の間隔をおいて実施した。

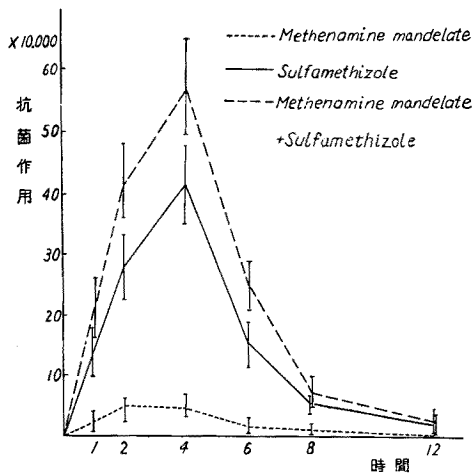
II. 抗菌力測定法

採取尿をカザミノ酸培地で1.5倍毎に無菌的に稀釈し、それにProteus vulgarisの同培地24時間培養10倍稀釈液を1loop/6mlの割合で接種、37°Cで培養20時間後に発育阻止最大稀釈倍数を求めた。

III. 実験成績

各実験における尿の抗菌作用の結果を一括すると第1図の如くである。

実験成績をみると、Sulfamethizoleの抗菌作用は単独でもかなり強いことが判るが、Methenamine mandelate単独の抗菌作用は治療効果を期待する程充分ではない。しかし両剤を併用(CG-B4B)した場合の尿抗菌作用は単に加算的な効果以上に抗菌作用が認められており、実験的には2剤の併用は好ましい結果を示した。又抗菌作用持続時間は4時間を最高とし6時間まで有効に持続している。



第 1 図

臨床成績

尿路感染を有する泌尿器科受診患者40症例について臨床成績を求めた。臨床成績を観察するについての一般的な規準としては次の如く行つた。CG-B4Bの投与量は1日量最低2.0g, 最高4.0gまでとし、すべて1日4回に内服せしめた。この際重曹等の尿をアルカリ性にする薬剤等は勿論のこと、原則としては他剤の投与を一切中止した。又特殊な場合を除き泌尿器科的局所処置も積極的に行わなかつた。

経過観察は内服後3日目、5日目、7日目、10日目を区切つて一般症状、尿所見（尿中膿球、尿中菌培養）等を検索した。尿中菌の感受性測定は栄研の3濃度ディスク法によつて判定し、又一部の細菌に対しSulfaisoxazolに対する感受性を平板稀釈法で求めた。

(I)：単純な尿路感染症（表I）

尿路に特に器質的疾患を合併しない単純な尿路感染症として、急性膀胱炎21例、急性尿道炎3例、腎盂炎1例、計25症例に治療効果を検討した。

これら25症例から分離された起炎菌は、大腸菌属15株、ブドウ球菌8株、アルカリ糞便菌2株、連鎖球菌1株、グラム（－）桿菌1株計26株であつた。

これら分離菌の薬剤感受性を3濃度ディスク法で検査した結果は、15症例が4剤以上の多剤耐性菌を起炎菌としていた。又Sulfa剤については1例を除き全起炎菌とも耐性を示した。

投与量は1日量2.0gのものの5例、3gのものの11例、4.0gのものの9例で、投与期間は最短3日、最高10日までであつた。治療経過について主訴（自覚症状）は1～5日で殆んど消失しているが、尿中膿球の消失は

症状の消失よりやや遅れている。尿中菌は内服後3～5日目で殆んど陰性となつた（1例のみ10日目の培養（＋））。

これらの臨床経過を自覚症及び他尿所見から判定して、著しい効果のあつた著効例16例（16/25：64%）、充分な効果のあつた有効例8例（8/25：32%）、効果は認められるが充分でないやや有効例1例（1/25：4%）、無効例はなく、全有効率96%で臨床的には極めて良好な成績を示した。治療効果に対する投与量、或は起炎菌の種類による影響は我々の取扱つた症例に関する限り一定の傾向はみられなかつた。

副作用として認められたものは1症例が胃腸障害を訴えたのみで、他は全症例共に全く副作用を認めなかつた。

(II)：複雑な尿路感染症（表2）

腎結石、尿管狭窄、膀胱腫瘍、前立腺腫瘍等の尿路器質疾患を伴う15症例に治療を行つた。いづれもCG-B4B投与時まで長期の慢性尿路感染が認められていたもので、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、コリスチン等の抗生物質の加療を受けた病歴をもっている。これらの15症例から分離された細菌は大腸菌7株、ブドウ球菌3株、緑膿菌3株、アルカリ糞便菌2株、グラム（－）桿菌1株、連鎖球菌1株、計17株でこのうち15株は菌感受性検査で4剤以上の耐性を示す多剤耐性菌であつた。

CG-B4Bの投与方法は単純な尿路感染症に準じたが、効果の判定は症状の変化、尿中膿球の増減、菌の消長等によつて総括的に求めた。慢性尿路感染症であるため治療期間も当然長時にわたる必要があると思われるが、我々は5～10日間の治療経過からその効果を検討した。自覚症と尿所見とが必ずしも一致せず、又尿中の諸所見が好転しているにも拘らず自覚症が改善されないという矛盾がみられた症例もあるが、前の効果判定に従つて症例を検討すると、著効例1例（1/15：6.7%）、有効例4例（4/15：26.6%）、やや有効例6例（6/15：40%）、無効例4例（4/15：26.6%）で、有効率33%であつた。無効症例の細菌は緑膿菌、ブドウ球菌、アルカリ糞便菌などであつた。

尚15症例中5例はCG-B4B内服後5日目で尿中菌（－）となつた。慢性感染症の細菌が殆んど多剤耐性菌であるにも拘らず、何んらかの効果が15例中11例にみられたことは優れた成績と考える。

副作用は1例に胃腸障害を見受けたが他の抗生剤並びにSulfa剤等と比較して明らかに少く、その他アレルギー反応等も全く認められなかつた。

表1 [A] 単純な尿路感染症.

症 例	氏 名	性 年令	病 名 (合併症)	主 症 状	病 原 菌	菌感受性(3濃度ディスク)								S. I. の菌発 育阻止濃度 (平板稀釈法)	使用法 Tab × Tag	経 過			効 果	副 作 用
						S. I.	P. C.	S. M.	E. M.	T. C.	C. P.	K. M.	C. L.			主訴 消失	膿球 消失	菌消失		
1	高 橋	♀ 20	急性膀胱炎	頻尿, 排尿痛	大腸菌	—	—	+	—	+	+	++	++	50mg%	8×5	2日目	3日目	3日(—)	著効	—
2	河 村	♀ 35	"	" "	大腸菌 (—)桿菌	—	—	+	++	++	++	++	++		12×9	2	3	3日(—)	"	—
3	富 塚	♀ 28	"	" 残尿感	レンサ球菌	—	—	—	—	—	+	++	++		12×7	2	5	3日(—)	"	—
4	窪	♀ 30	"	" "	大腸菌	—	—	—	—	—	—	++	++	>100mg%	16×7	4	5	5日(—)	有効	—
5	伊 藤	♂ 39	右腎盂炎	" 腰痛	アルカリ 糞便菌	—	+	+	+	++	++	++	++		12×10	5	7	10日(—)	"	—
6	桐 生	♀ 31	急性膀胱炎	血尿, 排尿痛	大腸菌	—	—	—	—	+	—	++	++		8×10	4	7	10日(+)	やや 有効	—
7	渡 辺	♀ 28	"	残尿感	ブドウ球菌	—	—	—	++	+	+	++	++	50mg%	8×7	3	5	3日(—)	著効	—
8	杉 山	♂ 33	急性尿道炎	排 尿 痛	ブドウ球菌	—	—	—	—	—	—	++	—		8×7	3	7	3日(—)	有効	—
9	羽 沢	♂ 28	"	尿道分泌物	ブドウ球菌	—	—	—	+	+	+	++	++		12×5	5	7	5日(—)	"	—
10	森 下	♀ 31	急性膀胱炎	頻尿, 排尿痛	大腸菌	—	—	+	—	+	+	++	++	>100mg%	12×5	2	5	3日(—)	著効	胃腸障害
11	渡 辺	♀ 21	"	" "	ブドウ球菌	—	—	++	+	+	+	++	++		12×3	2	3	3日(—)	"	—
12	中	♀ 40	"	" "	ブドウ球菌	—	—	—	—	+	—	++	—		12×10	5	3	3日(—)	有効	—
13	古 内	♂ 23	急性尿道炎	" "	ブドウ球菌	—	+	—	—	+	+	++	++	10mg%	16×3	3	5	3日(—)	著効	—
14	四方田	♀ 25	急性膀胱炎	" "	大腸菌	+	—	—	—	—	—	+	++		16×7	5	3	5日(—)	"	—
15	早 川	♀ 26	"	残尿感	大腸菌	—	—	—	—	—	—	++	++		16×7	2	3	3日(—)	"	—
16	伊 藤	♀ 25	"	頻尿, 排尿痛	大腸菌	—	—	+	—	—	—	++	++	50mg%	16×5	1	3	3日(—)	"	—
17	長 田	♀ 23	"	残尿感	大腸菌	—	—	—	—	—	—	++	++		16×5	1	5	3日(—)	有効	—
18	志 村	♀ 28	"	頻尿, 排尿痛	大腸菌	—	+	—	—	—	+	++	++		16×5	3	5	5日(—)	"	—
19	岩 田	♀ 21	"	" "	大腸菌	—	—	—	—	—	+	++	++	50mg%	12×5	1	3	3日(—)	著効	—
20	川 口	♀ 61	"	" "	大腸菌	—	—	—	—	—	—	++	++		8×3	2	3	3日(—)	"	—
21	西 条	♀ 21	"	" 血尿	アルカリ 糞便菌	—	—	—	—	—	+	++	++		12×5	2	5	3日(—)	"	—
22	林	♀ 31	"	" 排尿痛	大腸菌	—	—	+	—	+	+	++	++	50mg%	12×6	5	7	5日(—)	有効	—
23	綱 島	♀ 44	"	" "	大腸菌	—	—	—	—	—	+	++	++		12×3	2	3	3日(—)	著効	—
24	伊与田	♀ 33	"	" "	ブドウ球菌	—	—	—	—	+	—	++	++		16×3	3	3	3日(—)	"	—
25	上川床	♀ 32	"	" "	大腸菌	—	—	+	+	+	+	++	++	50mg%	16×3	2	3	3日(—)	"	—

表2 (B) 複 雑 な 尿 路 感 染 症.

症 例	氏名	性 年令	病 名 (合併症)	主 症 状	病 原 菌	菌感受性 (3 濃度ディスク)								S. I. の 菌発育阻 止 濃 度 (平 板 稀釈法)	使用法 Tab ×Tag	経 過			効果	副作用
						S. I.	P. C.	S. M.	E. M.	T. C.	C. P.	K. M.	C. L.			症 状	尿中膿球	菌培養		
1	星野	♂ 75	慢性膀胱炎 (前立腺術後)	頻尿	大腸菌	—	—	—	—	—	—	—	++	25mg%	8×7	5日(不変)	5日(減少)	5日(—)	やや有効	—
2	持田	♀ 43	左腎盂腎炎 (左尿管瘻)	〃 発熱	グラム (-)桿菌 レンサ球菌	—	++	—	++	++	—	++	++	50mg%	8×7	5日(消失)	7日(〃)	5日(—)	有効	胃腸障 碍
3	佐藤	♂ 62	慢性尿道炎 (尿道狭窄)	排尿痛	大腸菌	—	—	—	—	—	—	++	++	25mg%	12×7	4日(〃)	10日(〃)	10日(+)	やや有効	—
4	高橋	♂ 59	右腎盂炎	頻尿, 発熱	緑膿菌	—	—	—	—	—	—	—	++	>100 mg%	12×7	5日(不変)	7日(不変)	10日(+)	無効	—
5	永井	♂ 31	前立腺炎	排尿痛	腸球菌	—	—	—	—	—	++	++	++	<10 mg%	12×10	5日(消失)	10日(〃)	10日(+)	やや有効	—
6	井上	♂ 55	右腎盂炎 (右尿管狭窄)	頻尿, 発熱	緑膿菌	—	—	—	—	—	—	+	+		12×7	4日(〃)	7日(減少)	10日(+)	〃	—
7	小俣	♂ 60	慢性膀胱炎 (前立腺術後)	〃 〃	腸球菌	—	—	—	—	—	—	++	++	>100 mg%	12×5	5日(不変)	5日(不変)	10日(+)	無効	—
8	森山	♀ 77	膀胱腫瘍	頻尿, 排尿痛	大腸菌	—	—	—	—	—	—	++	++		12×5	3日(消失)	5日(減少)	5日(—)	著効	—
9	浅井	♂ 64	前立腺腫瘍	排尿痛	大腸菌	—	—	—	—	—	—	++	++	25mg%	12×7	7日(不変)	7日(不変)	10日(+)	無効	—
10	上瀬	♂ 23	両腎盂炎 (腎結石)	〃	緑膿菌	—	—	—	—	—	—	+	++	>100 mg%	12×7	4日(消失)	7日(〃)	10日(+)	やや有効	—
11	橋本	♂ 42	腎盂結 核(腎結石)	血尿, 発熱	ブドウ球菌	—	—	—	—	—	—	++	++		12×5	5日(不変)	5日(〃)	5日(+)	無効	—
12	大江	♂ 43	左腎盂炎 (腎結石)	尿 濁	大腸菌 ブドウ球菌	—	—	—	—	—	—	+	++		16×7	5日(消失)	7日(〃)	10日(+)	やや有効	—
13	石橋	♀ 48	慢性膀胱炎 (尿路結核)	頻尿, 排尿痛	ブドウ球菌	—	—	—	+	+	—	++	++		16×7	3日(〃)	5日(減少)	5日(—)	有効	—
14	大河	♀ 49	慢性膀胱炎	〃 〃	大腸菌	—	—	+	—	+	+	++	++		16×6	5日(〃)	5日(〃)	5日(—)	〃	—
15	植口	♀ 38	左腎盂炎	左側腹痛	大腸菌	—	—	—	—	—	—	++	++	>100 mg%	12×5	3日(〃)	5日(不変)	5日(—)	〃	—

考 察

本剤は2つの薬剤—Sulfamethizol と Methenamine mandelate—の等分子結合体で、その各々の薬剤については既に多くの成績が発表されているが¹⁾²⁾³⁾、合剤としての本剤については Barker (1963)⁴⁾ らの試験管内実験の報告があるのみで、臨床成績については未だ見当らない。Sulfamethizol は、サルファ剤のうちで、最もアセチル化が少く、尿中に高濃度排泄され且つ広範囲の pH によく溶解し、他のサルファ剤に比し抗菌価が優れ、副作用が少いという点から尿路感染症に有効なサルファ剤として既に賞用されていることは周知の通りである。又一方 Methenamine mandelate はマンデル酸とヘキサミンの結合体で、以前から Duca (1947)⁵⁾、Scudi (1949)⁶⁾ らの報告があり、胃腸からよく吸収され各組織に広く分布し、その効果は尿中に排泄されたヘキサミンが酸性尿中でホルムアルデヒドを分解し、一方ではマンデル酸による抗菌作用と相俟つて殺菌作用を示し、耐性菌の発現のみられない薬剤として、本剤も単独で臨床的に使用されているものである。これらの二剤が薬理的にみて、結合体として合剤にし易いこと、尿中の同環境で相互に効果を高め合うことが理論的に考えられるので、二剤を合剤化することは全く合理的な考え方といえよう。この合剤 (CG-B4B) について、先づ試験管内実験として吾々は *Proteus vulgaris* 菌に対する尿の抗菌作用を検討した。尿抗菌力を評価するのに *Proteus vulgaris* 菌を使用したのは、この菌が大腸菌などに比し比較的薬剤に抵抗を示す細菌であり、単純な感染症の場合のみならず、複雑な慢性尿路感染症の場合にでも一応の抗菌力評価が得られると考えたからである。その実験成績は図1の如く相乗的效果が認められ、抗菌作用の持続は内服後4時間をピークとし約6時間の効力持続が示された。この抗菌価曲線は Frisk (1943)⁷⁾ らの Sulfamethizol の尿中排泄曲線及び Scudi (1949)⁸⁾ らの尿中排泄率の成績と略一致している。ただ抗菌価からみた場合 Methenamine mandelate は Sulfamethizol より遙かにその作用が低く、

Methenamine mandelate のみでは感染症に対する充分な期待は出来ない。従つて Methenamine mandelate と Sulfamethizol との合剤によつて始めて優れた作用が発現し、抗菌価の時間推移から1日4回(6時間毎)の内服で抗菌作用を維持出来ると考える。

Barker⁴⁾ らの研究によると、尿路感染症の治療の際に尿 pH の状態によつて薬剤の効果が変化することを指摘し、CG-B4B を中心に検討を行つている。即ち *Staph. pyogenes*, *Aer. aerogenes*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa* 等の菌について、Sulfamethizol では pH の低い程、又 Methenamine mandelate では pH 8 より pH 6 においてそれぞれ抗菌力が強いことを示している。更に試験管内実験で Sulfamethizol, Methenamine mandelate と両者の合剤 CG-B4B の細菌58株に対する抗菌力を検討し、*E. coli* 20株中14株に、*Aer. aerogenes* 14株中7株に、*Proteus sp.* 14株中11株に、*Pseudomonas sp.* 20株中14株に CG-B4B の効力の増加がみられたとし、3株 (*E. coli* 1株、*Pseudomonas* 2株) に拮抗作用が認められたのみであるという。彼は試験管実験で明らかに抗菌作用力が CG-B4B において優れていることを指摘したわけであるが、pH の問題とも考え合せるとき、Methenamine mandelate 自体には尿酸化の作用があり、尿の酸化自体に静菌作用があると同時に Sulfamethizol の尿中での抗菌価を高め、結核相互に条件をよくしながら一層尿路感染症に対する効果を発揮しているものと思われる。従つてアルカリ剤の附与は CG-B4B には必要であるばかりでなくむしろ禁忌である。

臨床成績については単純な急性尿路感染症25症例、複雑な尿路感染症15例に対して観察した。

単純な尿路感染症の疾患は、急性膀胱炎21例、急性尿道炎3例、腎盂炎1例で、これらの症例から分離した病原菌は大腸菌15株、ブドウ球菌8株、アルカリ糞便菌2例、レンサ球菌1例、グラム(−)桿菌1例、計27株で混合感染は2症例であつた。これらの病原菌を3濃度ディスク法によつて耐性検査を実施したが、抗生剤4剤以上に耐性を示す所謂多剤耐性菌が大多

数で、本ディスク法で Sulfaisoxazol の感受性を認めたものは 1 例にすぎない。こうした尿路感染症の細菌学的問題は多くの人々^{7) 8) 9) 10)}によつて指摘されているところである。しかし感応錠試験で菌耐性と思はれても CG-B4B を臨床的に使用した場合、菌の消失が 25 例中 24 例にみられ臨床的な有効率は 96% であつたことは、必ずしも Sulfaisoxazol の菌感受性成績が CG-B4B 採否の基準にはならないように思われる。単純な尿路感染症患者から分離した 9 株について、平板希釈法によつて Sulfaisoxazol の殺菌濃度を求めたが、50mg% 以上の濃度を示したものが 7 株あつたにも拘らずこれら耐性菌の症例においても CG-B4B が有効に作用している。Goodhope¹⁾ (1954) や岩崎²⁾ (1957) らによれば Sulfamethizol 尿中細菌発育阻止濃度において他の Sulfa 剤より遙かに阻止濃度が低いとしており、Sulfamethizol と Sulfaisoxazol の抗菌力を同じレベルで比較できないとしても、CG-B4B が Sulfaisoxazol 菌発育阻止濃度で 50mg% 以上の菌に有効であつたことは、Methenamine mandelate の効果を無視するわけにはいかないと考える。Bourque (1953)¹¹⁾ らの Sulfamethizol の有効率 80%、菌の消失は平均 7 日であつたという成績と比較しても、吾々の CG-B4B 使用有効率 96%、菌消失 3～5 日という成績は CG-B4B の優秀性を示すものである。

慢性の複雑な尿路感染症に対する治療成績は表 2 で示したが、その有効性の判断の基準に普遍的なものは求められないので他の諸家の成績とは単一に比較出来ない。吾々の臨床成績による有効率は 33% で決して良好とは云えないが、Sulfaisoxazol の平板希釈法による菌耐性検査で 50mg% 以上を示す 5 株においても、臨床的には明らかに CG-B4B の効果は認められた。このように Sulfa 剤に対する菌耐性検査の成績と、臨床的に CG-B4B を服用した場合の効果に若干距りがあることは興味のある問題である。

CG-B4B (Sulfamethizol 125mg + Methenamine mandelate 125mg = 1 Tab) の投与量と

臨床効果については、1 日投与量 2～4g を 4 回分服法にて経口摂取せしめた成績において 2g 内服と 4g 内服で明らかな臨床効果の相異は認められなかつた。しかし従来の Sulfamethizol 1 日標準投与量は 2g とされていること^{2) 12)}、又吾々の抗菌価の実験成績から考えると、CG-B4B として 1 日量 3～4g (4 回分服) が適当量と思われる。副作用は、全 40 症例中 2 例に若干の胃腸障碍 (食思不振、嘔気) が認められたが、内服継続不能という程激しい訴はみられなかつた。他のサルファ剤でアレルギー反応のみられたものでも本剤の副作用は認められない症例もある。従つて比較的安心して長期の連用に使用出来る製剤といえよう。

尚尿路感染症治療のための合剤として、本剤以外にも Sulfamethizol と Azo 色素剤による合剤の治療成績 [Toland (1956)]¹³⁾ が発表されており又 Sulfaisoxazol と Azo 色素の合剤として Azo-Gantrisin が製剤として出ていることも周知の通りである。Toland (1956) らも指摘するように Azo 色素との合剤では膀胱症状の早期解消が認められるというが、CG-B4B の自験例でも自覚症状の消失が感染菌に効果を發揮する以前に認められた症例が多い。

以上自家実験成績と臨床例を中心に、CG-B4B の合剤としての作用について観察したが、治療成績から確かに合剤の相乗作用と考えられる効果を認めており、尿路感染症に適当な薬剤と確信した。

総 括

CG-B4B (Sulfamethizol 1 : Methenamine mandelate の合剤) の試験管内抗菌力試験及び尿路感染症に対する臨床治験を検討した。

本剤は、尿中細菌に対する静菌効果の優れた Sulfamethizol と酸性尿中で消炎、殺菌効果を示す Methenamine mandelate の合剤であり、*Proteus vulgaris* に対する抗菌価の実験で、両剤が相乗的に作用することが認められ、その効果は内服後 6 時間まで有効であつた。

尿路感染症々例から分離された細菌 19 株について Sulfaisoxazol の静菌濃度を求め、50mg% 以上の耐性菌の症例でも、本剤投与で臨床的に

は症状の改善や菌の消失が多数の症例に認められた。

臨床成績では、単純な急性尿路感染症25例において有効率96%, 又複雑な慢性尿路感染症15例において有効率33%であった。

本剤投与量としては、1日3~4g 4分内服法が適当と考えられるが、持続日数は、症状軽快、菌の消失後も約3日間継続せしめるがよく、又長期連用による副作用も殆んどないので、慢性の疾患にも消炎、殺菌剤として有効な薬剤である。

結 語

新しい尿路感染症治療剤としての Sulfamethylthiazol と Methenamine mandelate の合剤について、試験管内実験及び臨床実験を行ったが、優れた治療剤としての成績を得た。これらの成績について若干の文献的考察を加え、本剤の有用性を指摘した。

(稿を終るにあたり種々の御教示御援助を戴いた本学微生物学教室桑原教授、細菌学教室研究員各位、中

外製薬総合研究所微生物研究室の各位に感謝の意を表します)

主 要 文 献

- 1) Goodhope, C. D.: J. Urol., **72**: 552, 1954.
- 2) 岩崎太郎: 日泌尿会誌, **48**: 766, 1957.
- 3) Scudi, J. V.: J. Urol., **61**: 459, 1949.
- 4) Baker, H. A.: Clinical Medicine, 1307, 1963.
- 5) Duca, C. J.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **66**: 123, 1947.
- 6) Frisk, A. R.: As Supplement Acta Scandinavica, January 1943.
- 7) 黒川一男: 日泌尿会誌, **46**: 415, 1955.
- 8) Arnold, J. H.: J. Urol., **81**: 530, 1959.
- 9) 加藤篤二: 泌尿紀要, **8**: 235, 1962.
- 10) 西村洋司: 日泌尿会誌, **53**: 265, 1962.
- 11) Bourque, J. P.: Canad. M. A. J., **68**: 337, 1953.
- 12) Barnes, R. W.: J. Urol., **71**: 655, 1954.
- 13) Toland, W. J.: J. A. M. A., **160**: 542, 1956.

(1964年9月28日特別掲載受付)